

# HIRNFORSCHUNG

**NEURONALE HEMMUNG** Lange Zeit dachten Forscher, dass viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen auf einer zu geringen Hirnaktivität beruhen. Doch häufig ist genau das Gegenteil der Fall.

## Weniger ist manchmal mehr!

VON TOBIAS BAST



### UNSER EXPERTE

*Tobias Bast* ist Associate Professor an der School of Psychology der University of Nottingham in Großbritannien. Dort erforscht er die neuronalen Grundlagen kognitiver Funktionen wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit.







## Auf einen Blick: Empfindliches Gleichgewicht

**1** Wenn das Gehirn fehlerhaft arbeitet, vermuten wir dahinter oft eine zu geringe neuronale Aktivität. Auch der Trend des Neuro-Enhancements fußt auf dieser Annahme.

**2** Forscher haben jedoch herausgefunden, dass viele kognitive Störungen auf einer unzureichenden neuronalen Hemmung und damit ungebremsten Aktivität von Nervenzellen beruhen.

**3** Wie erste Studien nahelegen, könnte ein spezielles Anti-epileptikum die Aktivität in den betroffenen Hirnarealen normalisieren und so den kognitiven Einschränkungen entgegenwirken.

**K**ennen Sie das: Jemand kommt auf Sie zu, begrüßt Sie freundlich, aber Ihnen fällt partout nicht ein, wer das ist? Oder Sie versuchen sich auf einen Zeitungsartikel zu konzentrieren, aber Ihre Gedanken schweifen immer wieder ab? Solche vorübergehenden Gedächtnislücken und gelegentliche Zerstreuung erklären wir oft mit Aussagen wie »mein Gehirn schläft noch« oder »meine grauen Zellen sind noch nicht richtig in Schwung«. Wenn unser Denkorgan in irgendeiner Form nicht so gut arbeitet, wie wir es erwarten, neigen wir dazu, ihm zu unterstellen, es laufe auf Sparflamme.

Aber ist das wirklich so? Tatsächlich gingen viele Hirnforscher lange Zeit davon aus, dass kognitive Beeinträchtigungen wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen von einer zu geringen Aktivität bestimmter Hirnareale herrührten. Demnach müsse man die betreffenden Regionen anregen, um die Funktionen wiederherzustellen.

Neuere Untersuchungen an Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zeigen allerdings, dass häufig das Gegenteil der Fall ist: Die neuronalen Hemmmechanismen funktionieren nicht richtig. Insbesondere in Hirnzentren wie dem präfrontalen Kortex und dem Hippocampus feuern die Nervenzellen weniger kontrolliert.

Dass viel nicht immer viel hilft, zeigt der Extremfall eines epileptischen Anfalls. Hierbei entladen sich sehr viele Neurone im Gehirn auf einen Schlag. Die Folgen sind mitunter drastisch: Die Muskeln verkrampfen sich, und manche Betroffene verlieren sogar das Bewusstsein. Es gibt eine Reihe verschiedener Antiepileptika – Medikamente, die vor solchen Anfällen schützen sollen. Je nach Typ verstärken sie entweder die hemmende Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen, damit sich die Impulse nicht weiter ausbreiten. Oder sie schwächen die neuronale Erregung ab, indem sie bestimmte Kanäle in der Zellmembran verschließen oder deren Öffnung verhindern.

Neurowissenschaftler haben mittlerweile verstanden, dass eine gesunde Hirnfunktion auf einem fein abgestimmten Wechselspiel von erregender und hemmender Signalübertragung beruht. Neurone kommunizieren miteinander, indem sie Signalstoffe freisetzen. Die

se Neurotransmitter binden an Rezeptoren auf anderen Nervenzellen, woraufhin Ionen durch Kanäle in deren Membranhülle hindurchströmen und sich damit der elektrische Ladungszustand an der Membran ändert. Das kann ein so genanntes Aktionspotenzial auslösen, welches wiederum eine Erregungswelle in Gang setzt, die sich über Neurotransmitter auf weitere Nervenzellen überträgt. Ein hemmendes Signal – in der Regel vermittelt durch den Botenstoff Gamma-Aminobuttersäure (GABA) – verändert den Spannungszustand an der Membran dagegen so, dass ein Aktionspotenzial nur noch schwer ausgelöst werden kann (siehe »Das neuronale Bremspedal – wie sich Nervenzellen gegenseitig hemmen«, rechts).

Neuronale Hemmung verhindert nicht nur epileptische Anfälle, sondern sie trägt maßgeblich dazu bei, unsere Hirnaktivität zu formen. Sie schärft etwa die Reaktion von Nervenzellen, so dass diese nicht wild losfeuern. Stattdessen antworten sie dosiert auf ganz bestimmte Reize. Zudem koordinieren hemmende Zellen die neuronale Aktivität sowohl innerhalb einer Hirnregion als auch zwischen verschiedenen Arealen. Das könnte beispielsweise dabei helfen, solche Neurone in Verbünde zu gruppieren, die gemeinsam an bestimmten Aufgaben arbeiten.

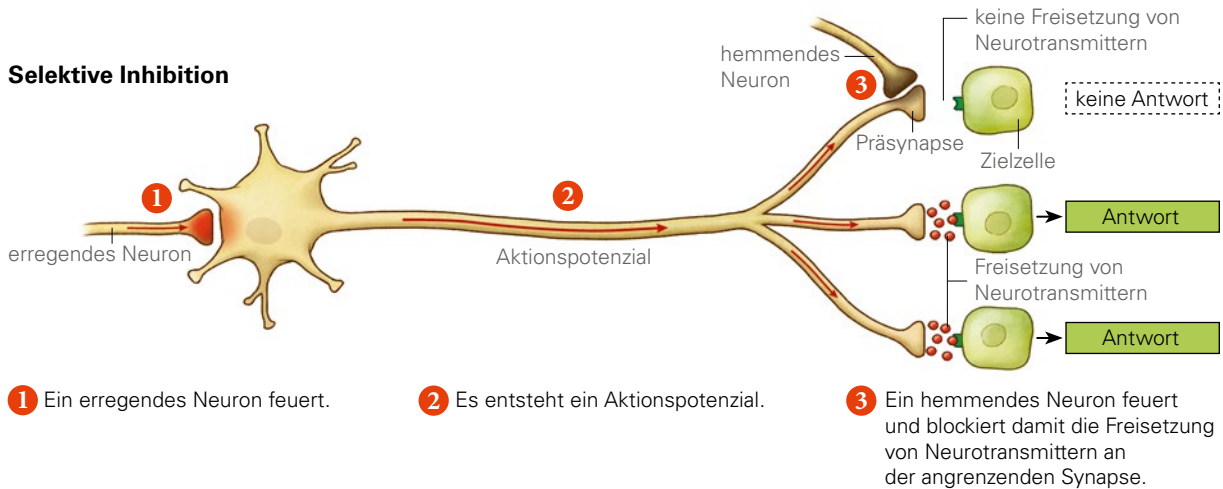
### Ungezügelter Nervenzellen

Experimente an Tiermodellen und Untersuchungen am Gehirn verstorbener Menschen legen nahe, dass bei vielen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Alzheimer, aber auch im Alter, diese eingebaute neuronale Bremse nicht richtig funktioniert.

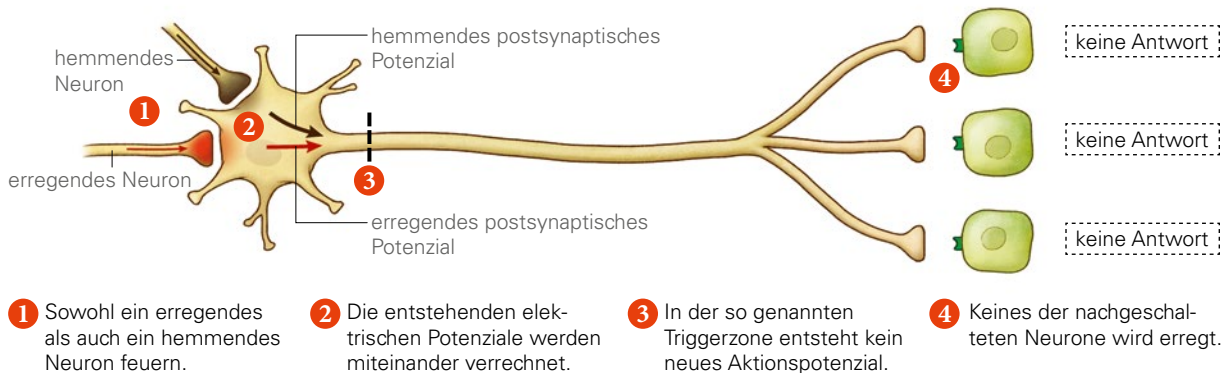
In solchen Gehirnen fanden die Wissenschaftler unter anderem weniger funktionstüchtige hemmende Nervenzellen im präfrontalen Kortex an der Stirnseite des Gehirns sowie im Hippocampus (siehe »Kettenreaktion im Gehirn«, S. 50). Ersterer ist bedeutend für die Koordination komplexer kognitiver Funktionen und hilft uns dabei, unsere Aufmerksamkeit zu fokussieren, beispielsweise auf ein Buch, einen Film oder ein Gespräch. Der Hippocampus im Schläfenlappen ist eine wichtige Gedächtniszentrale – wir benötigen ihn unter anderem, um uns Ereignisse und Orte aus dem Alltag zu merken. Etwa, was wir an unserem letzten Geburts-

## Das neuronale Bremspedal – wie sich Nervenzellen gegenseitig hemmen

### Selektive Inhibition



### Globale Inhibition



Im Nervensystem gibt es sowohl hemmende als auch erregende Neurone. Erstere verändern durch ihre Aktivität das elektrische Potenzial einer nachgeschalteten Nervenzelle so, dass diese schwerer oder gar nicht mehr erregbar ist. Je nachdem, wie die Neurone miteinander verknüpft sind, hat das ganz unterschiedliche

Auswirkungen auf das Verhalten des Netzwerks. Bei der selektiven Inhibition (oben) dockt ein hemmendes Neuron an einen Axonzweig einer präsynaptischen Nervenzelle an. In dem Fall wird nur eine Zielzelle gehemmt. Bei der globalen Inhibition (unten) erhält dagegen keines der nachgeschalteten Neurone Input.

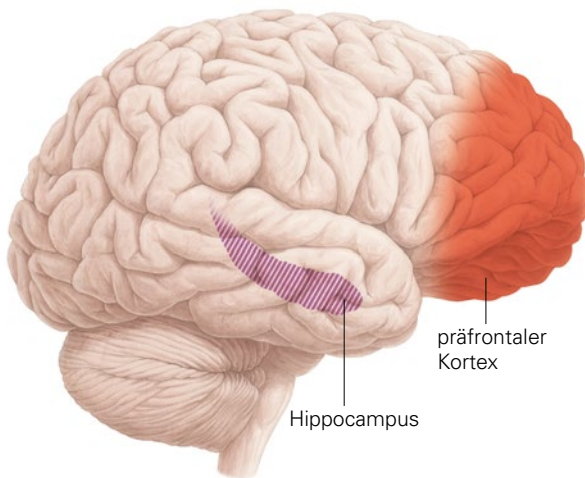
tag gemacht haben oder wo wir unser Auto zuletzt geparkt haben.

Dass Schizophrenie mit einer gesteigerten Hirnaktivität einhergehen kann, entdeckte 1992 der mittlerweile emeritierte Psychiater Peter Liddle von der University of Nottingham mit seinen Kollegen. Mit Hilfe der Positronenemissionstomografie, einem Verfahren, das Regionen mit gesteigertem Stoffwechsel im Gehirn aufspürt, maßen die Forscher die Hirnaktivität von 30 Patienten mit Schizophrenie. Wie sich herausstellte, war der Schläfenlappen, insbesondere der Hippocampus, umso aktiver, je stärker die Betroffenen unter Realitäts-

verlust litten. In den folgenden Jahren bestätigten zahlreiche Forscher dieses Ergebnis mit Hilfe moderner Bildgebungsverfahren.

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts zeigten viele Studien, unter anderem von der Neurowissenschaftlerin Reisa Sperling und ihrem Team von der Harvard University in Cambridge, dass auch Patienten mit Morbus Alzheimer sowie einer Vorstufe der Erkrankung eine erhöhte Hirnaktivität im Hippocampus aufweisen. Zu viel Erregung kann für Nervenzellen fatal sein, wie eine Gruppe von Hirnforschern um Scott Schobel von der Columbia University in New York 2013 feststellte: Bei

## Kettenreaktion im Gehirn



**Zahlreiche psychiatrische Erkrankungen gehen mit einer unzureichenden neuronalen Hemmung im präfrontalen Kortex sowie im Hippocampus einher. Dazu gehören unter anderem Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Autismus, Depressionen sowie bipolare Störungen. Die beiden Hirnregionen sind mit zahlreichen anderen Arealen verbunden, die folglich ebenfalls übermäßig aktiviert werden und dadurch fehlerhaft arbeiten.**

Mäusen, deren Hippocampusneurone längere Zeit außergewöhnlich heftig feuerten, starben zahlreiche Nervenzellen ab, woraufhin die Hirnregion schrumpfte.

Lange Zeit gingen viele Forscher davon aus, die Areale seien bei den Patienten nur deshalb so aktiv, weil das Gehirn versuche, den mentalen Niedergang auszugleichen. Allerdings weisen Studien darauf hin, dass Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen gerade durch die ungebremste Aktivität entstehen. Demnach können wir unsere Gedanken nur dann fokussieren, wenn spezielle Nervenzellen in unserem Stirnhirn ausschließlich auf ganz bestimmte Reize antworten, auf irrelevante Stimuli aber nicht. Oder wir erhalten unsere Gedächtnisinhalte nur dann aufrecht, wenn der Hippocampus auf spezifische Erinnerungsfragmente reagiert. Funktioniert die neuronale Hemmung nicht mehr richtig, reagieren die Neurone auch auf unbedeutende Reize. Die Folge: Wir können uns schlechter konzentrieren und erinnern.

Im Jahr 2014 ließen der Psychiater Jason Tregellas und sein Team von der University of Colorado in Denver Patienten mit Schizophrenie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests durchführen. Das Ergebnis: Je höher die Aktivität im Hippocampus, desto schlechter schnitten die Betroffenen ab.

Dass es sich hierbei um einen ursächlichen Zusammenhang handelt, legen Untersuchungen an Ratten nahe, die ich mit meinen Kollegen an der University of Nottingham in Großbritannien durchführte. Wir injizierten eine Substanz in das Gehirn der Tiere, welche die Rezeptoren des hemmenden Neurotransmitters GABA blockierte. Bei manchen Tieren behandelten wir auf die Weise den präfrontalen Kortex, bei anderen den Hippocampus. Anschließend führten wir feine Elektroden in das jeweilige Hirnareal ein und maßen die neuronale Aktivität. Tatsächlich waren die Nervenzellen in beiden Regionen durch den Stoff enthemmt worden: Sie feuerten vermehrt so genannte Bursts ab, Pakete aus zahlreichen sehr schnell aufeinander folgenden Entladungen. Solche Bursts spielen eine besondere Rolle bei der neuronalen Signalübertragung, da sie verlässlicher eine Antwort in den Empfängerzellen auslösen als einzelne, isolierte Entladungen.

Wie Marie Pezze aus unserem Team mit einem Test herausfand, störte eine verringerte Hemmung im präfrontalen Kortex die Aufmerksamkeit der Ratten. Die Tiere standen dabei vor einer Wand mit einer Reihe von fünf Öffnungen. Sobald in einem der Löcher für eine halbe Sekunde ein Licht aufleuchtete, sollten sie ihre Nase hineinstecken. Für eine prompte Reaktion gab es ein Zuckerstückchen als Belohnung. Ratten, deren präfrontaler Kortex enthemmt war, machten hierbei deutlich mehr Fehler. Entweder sie verpassten den Lichtblitz oder sie steckten ihre Nase in die falsche Öffnung.

Interessanterweise verursachen Läsionen oder eine künstliche Hemmung des präfrontalen Kortex – also genau die gegenteilige Behandlung von der von uns durchgeführten – ähnliche Aufmerksamkeitsstörungen. Bezogen auf Hirnaktivität ist weniger zwar manchmal mehr, aber zu wenig darf es auch nicht sein. Offenbar bedarf die Aufmerksamkeit einer bestimmten Dosis an Entladungen.

### Viel hilft nicht immer viel

Fein abgestimmte neuronale Aktivität ist ebenfalls vonnöten, wenn wir einen bestimmten Ort wiedererkennen. Laufen wir zum Beispiel durch eine unbekannte Stadt und finden uns plötzlich am Bahnhof wieder, an dem wir zwei Stunden zuvor angekommen sind, feuern spezielle Nervenzellen in unserem Hippocampus. Diese Ortsneurone (englisch »place cells«) sind stets an einer bestimmten Position im Raum aktiv und bilden so eine neuronale Karte der Außenwelt. Wenn aber verschiedene Ortsneurone unkontrolliert feuern – etwa weil neuronale Hemmmechanismen gestört sind –, kann es passieren, dass wir Orte miteinander verwechseln.

Das zeigte 2017 Stephanie McGarrity aus unserem Team ebenfalls an Ratten. Sie setzte die Tiere in ein Wasserbecken, in dem diese auf der Suche nach Boden unter den Füßen umherschwammen. An einer Stelle des Beckens befand sich versteckt unter der Wasser-

oberfläche eine kleine Plattform, die es zu finden galt. Dieses Spiel wiederholte sich über mehrere Tage, wobei das Podest jeden Tag an einer anderen Stelle stand. Die Nager sollten sich also beim jeweils ersten Versuchsdurchgang des Tages die neue Position merken – ähnlich wie wir uns einprägen müssen, wo wir unser Auto geparkt haben –, um nicht bei den folgenden Durchgängen jedes Mal neu suchen zu müssen. Als Orientierung dienten verschiedene Landmarken, die um das Becken angeordnet waren.

Ratten, deren Hippocampus zuvor mittels GABA-Rezeptorblockern enthemmt worden war, hatten große Probleme, den neuen Ort der Plattform wiederzufinden. Sie verhielten sich ähnlich wie Tiere, deren Hippocampusneurone mit einem Zellgift zerstört worden waren. Offenbar sind also auch für das Ortsgedächtnis zu viel und zu wenig neuronale Aktivität gleichermaßen verhängnisvoll.

Was wir bemerkenswert fanden: Tiere mit einem enthemmten Hippocampus hatten auch Probleme mit dem oben beschriebenen Aufmerksamkeitstest. Und das, obwohl das Hirnareal selbst nicht zur Aufmerksamkeit beiträgt. Denn Hippocampusläsionen beeinflussen die Leistung der Tiere in diesem und ähnlichen Tests nicht. Möglicherweise funkt ein übermäßig aktiver Hippocampus dem präfrontalen Kortex dazwischen, während dieser die Aufmerksamkeit steuert. Schließlich sind die beiden Regionen eng miteinander verknüpft.

Entladen sich die Nervenzellen im Stirnhirn ungehemmt, beeinträchtigt das neben der Aufmerksamkeit auch noch andere kognitive Fähigkeiten, wie der Verhaltensneurowissenschaftler Stan Floresco und sein Team von der University of British Columbia in Vancouver herausfanden. Das Arbeitsgedächtnis etwa, das uns erlaubt, Informationen wie eine Telefonnummer für kurze Zeit im Geiste parat zu haben. Darüber hinaus leidet die geistige Flexibilität, die es uns ermöglicht, unser Verhalten einer neuen Situation anzupassen, beispielsweise als Kontinentaleuropäer ein Auto durch den Linksverkehr in Großbritannien zu steuern.

Floresco und seine Kollegen entdeckten zudem, dass eine Enthemmung des präfrontalen Kortex Eigenschaf-

ten des Ortsgedächtnisses stört, die normalerweise nicht auf diese Hirnregion angewiesen sind. Umgekehrt scheint also auch das Stirnhirn dem Hippocampus ins Handwerk zu pfuschen, wenn es ungebremst feuert.

Was aber können wir gegen die alters- und krankheitsbedingte Enthemmung von Hirnarealen tun? Ein möglicher Ansatz sind Medikamente, die ursprünglich für die Behandlung epileptischer Anfälle entwickelt wurden. Sie beeinflussen normale neuronale Entladungen in der Regel nur wenig, dämpfen aber krankhaft erhöhte Aktivität ein.

### Ein Mittel gegen die Enthemmung des Gehirns

Die Neurowissenschaftlerin Michaela Gallagher und ihre Kollegen von der Johns Hopkins University in Baltimore etwa verabreichten alternden Ratten mit Gedächtnisproblemen das Antiepileptikum Levetiracetam. Das Mittel normalisierte die neuronale Aktivität im Hippocampus und steigerte zudem das Erinnerungsvermögen der Nager. Erste Ergebnisse an einer kleinen Gruppe menschlicher Senioren deuten in die gleiche Richtung. Derzeit untersuchen Forscher in einer größeren klinischen Studie, ob das Medikament den Gedächtnisverfall in Vorstufen von Morbus Alzheimer aufhalten kann.

Eines wissen wir inzwischen sicher: In unserem Denkorgan müssen sich Erregung und Hemmung die Waage halten, damit wir kognitiv leistungsfähig sind. Es ist eine große Herausforderung für Grundlagenforscher, genauer zu ergründen, wie neuronale Aktivität in verschiedenen Hirnregionen Kognition und Verhalten steuert. Ein bisher übliches Werkzeug waren Läsions- und Inaktivierungsstudien. Doch manche Hirnfunktion wird eher durch hemmungsloses neuronales Feuern bestimmter Regionen gestört als durch deren Untätigkeit.

Das ist auch von Bedeutung für das kognitive Enhancement, der Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit durch Medikamente oder Verfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation. Hirnaktivität zu verstärken, worauf man sich lange Zeit konzentriert hat, wird hierbei nicht viel nutzen. Vielmehr gilt es – wie so oft im Leben – die goldene Mitte zu finden. ★

### QUELLEN

Bast, T. et al.: Cognitive deficits caused by prefrontal and hippocampal neural disinhibition.  
*British Journal of Pharmacology* 174, 2017

Haberman, R. P. et al.: Targeting neural hyperactivity as a treatment to stem progression of late-onset Alzheimer's disease.  
*Neurotherapeutics* 14, 2017

McGarrity, S. et al.: Hippocampal neural disinhibition causes attentional and memory deficits.  
*Cerebral Cortex* 27, 2017

Pezze, M. et al.: Too little or too much: hypoactivation and disinhibition of prefrontal cortex cause attentional deficits.  
*Journal of Neuroscience* 34, 2014

Weitere Quellen im Internet: [www.spektrum.de/artikel/1652256](http://www.spektrum.de/artikel/1652256)